FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 704

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Claude CHANU

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 21 février 1940 à LORIENT (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU DIURETIQUE DERIVE DE LA 2-4-7-TRIAMINOPTERIDINE

Président : Monsieur André DOMART, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

Nº

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Claude CHANU

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 21 février 1940 à LORIENT (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU DIURETIQUE DERIVE DE LA 2-4-7-TRIAMINOPTERIDINE

Président : Monsieur André DOMART , *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERBAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544307_0043

A mes Parents,

qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'aide qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études.

A ma Femme

A ma Fille.

A mon Maître et Président de Thèse ,

Monsieur le Professeur André DOMART

Professeur de Sémiologie Médicale

Médecin de l'Hôpital Broussais

Chevalier de la Légion d'Honneur.

qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jacques MODAI

Assistant des Hôpitaux

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine,

qui a bien voulu me guider au long de ce travail.

Que cette thèse soit le témoignage de ma vive gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur Paul-Louis CHIGOT

Monsieur le Docteur Noël PERON

Monsieur le Docteur Jean MOUSSOIR

Monsieur le Docteur Paul CHICHE

INTRODUCTION

oOo

Jusqu'en 1950, les seuls diurétiques majeurs connus étaient les diurétiques mercuriels. Puis apparurent les diurétiques thiaziques dont le chef de file fut la chlorothiazide mise au point en 1952, à laquelle firent suite de nombreux dérivés .

Ces diurétiques sulfamidés sont d'une activité certaine mais entraînent des désordres métaboliques parmi lesquels l'hypokaliémie est sans doute le plus fréquent.

Plus récemment fût introduit un dérivé des Spirolactones, la Spironolactone qui tient son efficacité de son activité antialdostérone, mais la persistance de l'action quelques jours après la cessation d'administration du produit a été rendue responsable d'accidents de déshydratation.

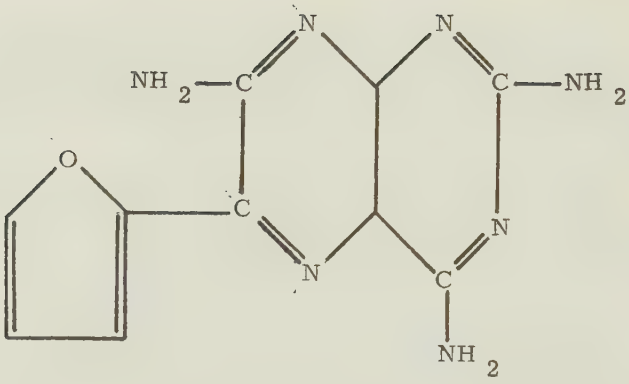
Aussi, l'apparition , en 1961, d'une nouvelle série chimique dérivée de la 2-4-7-triaminoptéridine douée de propriétés diurétiques certaines et ne possédant pas ces inconvénients a suscité un grand intérêt.

Le premier composé isolé fût la 2-4-7-triamino-phényl-6-ptéridine encore appelée triaminoptéridine ou Triamtérène. C'est un composé voisin du 2-4-7-triamino-6- (2 Furyl) ptéridine ou **FURTERENE** qui a fait l'objet de notre étude.

Le **FURTERENE** ($C_{11} H_{11} N_7 O_3$) est un composé chimique se présentant sous la forme d'une poudre cristalline jaune, devenant plus sombre à la lumière, très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'acide acétique. Son poids moléculaire est de 289,2 ; son point de fusion est à 284°.

On le prépare par condensation de la 2-4-6-triamino-5-nitroso-pyrimidine avec le 2 Furyl-acétonitril et cristallisation de l'acide formique 10 %.

Sa formule développée est la suivante :


NH 2
C
N
N
C
NH 2
O
C
N
N
C
NH 2

ETUDE EXPERIMENTALE

CHEZ L'ANIMAL

oOo

Dans un premier temps exposons les diverses expériences qui ont été entreprises sur l'animal.

Dans un second temps nous tirerons de ces expériences les conclusions quant au mode d'action du FURTERENE.

I - ETUDE DE L'ACTIVITE DIURETIQUE

Les expériences qui vont suivre permettent d'élucider le mécanisme d'action du FURTERENE :

a - Des rats mâles à jeûn depuis I8 heures reçoivent le FURTERENE par sonde gastrique. En même temps ils reçoivent 2,5 ml de soluté de chlorure de sodium à 9 pour mille. Les urines sont recueillies au bout de cinq heures.

Deux expériences ont été réalisées selon ce protocole, objectivant l'effet diurétique chez le rat soumis à une surcharge hydrosaline :

- la première expérience porte sur 45 rats d'un poids moyen de 160 g. Chaque animal reçoit par voie gastrique 5 ml par kg d'une suspension de FURTERENE. On observe une augmentation moyenne de la diurèse de 32 %, et une augmentation de la natriurèse de 213 %.

Par contre l'excrétion du potassium diminue. Le rapport Na/K passe de 0,84 à 3,42.

- la deuxième expérience a été réalisée avec des doses croissantes de FURTERENE. L'augmentation de la natriurèse, de la diurèse, du rapport Na/K urinaire, ainsi que la diminution de l'excrétion potassique sont proportionnelles au taux de diurétique administré.

b - L'étude de la synergie FURTERENE - hydrochlorothiazide chez le rat normal montre que les deux produits additionnent leurs effets sur la natriurèse. En revanche, l'accroissement classique de l'excrétion du potassium par administration d'hydrochlorothiazide est nettement freiné par le FURTERENE.

c - L'étude de l'effet de l'administration du FURTERENE chez le rat surrénalectomisé puis chez le rat surrénalectomisé traité par l'aldostérone montre que le FURTERENE est capable d'inverser le rapport Na/K chez les animaux surrénalectomisés et traités par l'aldostérone. Cette propriété a quelque analogie avec l'effet "anti-aldostérone" des spirolactones. Mais le fait que l'inversion du rapport Na/K par le FURTERENE s'observe chez le rat surrénalectomisé comme chez le rat normal prouve que le mécanisme d'action est différent de celui des substances "anti-aldostérones".

d - L'étude de l'action du FURTERENE sur l'élimination de la créatinine montre que celui-ci est dénué d'action sur la filtration glomérulaire et que son action diurétique repose sur une autre partie du néphron.

e - Enfin l'étude chez le chien anesthésié objective une forte augmentation de la diurèse, de la natriurèse et du rapport Na/K tandis que la tension artérielle et la respiration ne sont pas modifiées.

II - MODE D'ACTION

Au terme de ces diverses expérimentations nous pouvons entrevoir le mode d'action de ce produit.

Lorsqu'il est administré oralement ou par voie intra-veineuse ou intra-péritonéale, le FURTERENE fait preuve d'une importante action sur l'excrétion rénale de l'eau et des électrolytes. Cependant, il ne s'agit pas d'une action diurétique classique, car la composition de l'urine émise est différente de celle de l'urine obtenue sous l'action d'autres diurétiques, les thiazides par exemple.

L'activité du FURTERENE est particulièrement mise en évidence dans les essais chez le rat. Les effets se manifestent d'abord par une augmentation du volume d'urine, relativement discrète. Mais la composition électrolytique montre des modifications plus importantes :

- le chlore est excrété en quantité plus importante, mais semble suivre plus ou moins passivement les variations de volume d'urine,
- la quantité de sodium est augmentée de 2 à 4 fois,
- la quantité de potassium est diminuée de 20 à 50 pour 100.

Ces variations se traduisent par une augmentation considérable du rapport Na/K urinaire (rapport jusqu'à 9 fois plus élevé que pour les témoins).

Ce type d'activité diurétique est à rapprocher de l'effet "antialdostérone" des spirolactones. Comme elles, le FURTERENE est capable d'inverser le rapport Na/K urinaire des animaux surrénalectomisés et traités par l'aldostérone. Cependant, la persistance de cette action en l'absence de minéralocorticoïdes ainsi que les effets sur l'animal normal permettent de conclure à un mécanisme d'action totalement différent.

De même le FURTERENE se distingue des thiazides. En effet, dans l'essai où il est administré en association avec l'hydrochlorothiazide, si le sodium est augmenté, l'excrétion du potassium est très nettement freinée. Les effets dus au mélange des deux produits correspondent à la somme des effets des produits administrés séparément.

Le lieu d'action du FURTERENE est le tubule terminal.

III - PHARMACOLOGIE GENERALE

Le FURTERENE ne possède aucune action sur la pression artérielle et sur la respiration du chien anesthésié lorsqu'il est injecté ou administré à des doses donnant des activités diurétiques très importantes, ni à des doses supra-thérapeutiques.

Les essais sur la musculature lisse "in vitro" montrent également l'absence d'effets relâchants ou contracturants pour des concentrations de l'ordre de 1×10^{-4}.

Enfin, malgré une formule chimique rappelant celle de l'acide folique, le FURTERENE ne possède pas d'action antagoniste vis-à-vis de cet acide.

IV - TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

a - Toxicité aiguë :

Le FURTERENE possède une très faible toxicité aiguë chez la souris et chez le rat.

Par voie intra-veineuse et par voie intra-péritonéale, la DL 50 n'a pu être approchée.

Par voie orale, on peut considérer que :

- chez la souris, la dose maximum tolérée est de 1 g par kg et la DL 50 se situe au-delà de 5 g par kg ;

- chez le rat, la dose maximum tolérée est égale ou supérieure à 2,5 g par kg.

b - Toxicité chronique :

La toxicité chronique a été étudiée par voie orale sur 3 espèces animales : souris, rats et lapins.

Aucun trouble digestif, cutané ou autre n'a été constaté ; les courbes de croissance ont été normales ; la mortalité a été nulle ou inférieure à celle des animaux témoins ; il n'a pas été noté de perturbations hématologiques ou de l'équilibre plasmatique.

A l'autopsie, il n'a été constaté aucune altération macroscopique. L'examen histologique n'a révélé aucune altération, si ce n'est quelques modifications réversibles au niveau des tubes contournés alors que les doses administrées correspondaient à l'administration pendant plusieurs années à un homme de 60 kg de doses de FURTERENE dix à vingt fois plus élevées que celles qui peuvent être envisagées en thérapeutique.

c - Recherche des effets tératogènes :

Des essais ont été effectués sur souris, rattes, lapines et sur une chienne. Ces essais n'ont révélé aucune action tératogène du FURTERENE.

oOo

ETUDE THERAPEUTIQUE

CHEZ L'HOMME

oOo

I - MATERIEL D'ETUDE

Le FURTERENE est présenté sous forme de comprimés répondant à la formule suivante :

- FURTERENE 100 mg,
- Excipients (amidon de blé et stéarate de magnésium) 100 mg

Les effets de l'administration de ce produit ont été étudiés chez 35 malades qui présentaient un syndrome de rétention hydro-sodée.

Il s'agit d'hommes dans 23 cas, de femmes dans 12 cas sujets tous adultes ayant entre 39 et 81 ans ; la majorité se situe autour de la cinquantaine.

Selon l'étiologie du syndrome oedémateux et ascitique on distingue 2 grands groupes :

- les cirrhoses d'une part représentant 14 cas dont 9 hommes et 5 femmes. L'origine éthylique est retrouvée dans 13 cas. Dans un cas l'étiologie n'est pas affirmée.

Il s'agit le plus souvent de cirrhose grave en décompensation ictéro-ascito-oedémateuse, parfois terminale (6 décès)

- les cardiopathies d'autre part représentant 20 cas dont 13 hommes et 7 femmes.

Dans 4 cas il s'agissait d'insuffisance ventriculaire droite, dans 17 cas de défaillance globale.

Tous ces malades étaient porteurs de volumineux oedèmes des membres inférieurs.

- enfin a été traité par le FURTERENE un obèse de 41 ans.

II - METHODE D'ETUDE

Les malades recevaient tous les jours le régime désodé standard de l'hôpital, sans adjonction de potassium.

En général le traitement par le FURTERENE fut entrepris dès l'admission du malade. Parfois un traitement antérieur avait été entrepris.

Le FURTERENE a été employé seul le plus souvent à la dose de 300 mg soit 3 comprimés par jour (un le matin, un le midi et un le soir).

Dans 5 cas il fut associé après échec ou insuffisance d'efficacité , à partir du 7e jour à l'hydrochlorothiazide à la dose de 60 mg par jour.

La durée des cures fut de deux semaines. Dans quelques cas l'évolution ou l'échec firent interrompre le traitement prématurément.

L'évolution sous traitement fut suivie rigoureusement tant du point de vue clinique que biologique.

Cliniquement furent notés :

- le poids lorsque cela fut possible. 4 malades grabataires ne purent être pesés,
- la diurèse,
- les variations des signes cliniques c'est à dire :

  chez les cirrhotiques : importance de l'ascite, des oedèmes ;

  chez les cardiaques : importance des oedèmes,du foie cardiaque, des épanchement pleuraux, de la dyspnée.

- l'existence éventuelle de signes de toxicité ou d'intolérance.

Biologiquement :

- les électrolytes sanguins et urinaires furent dosés le Ier 3e, 7e et 14e jour du traitement.
- l'azotémie, la glycémie, l'albuminurie, et les hémogrammes furent répétés au long de l'évolution.

III - RESULTATS

Nous envisagerons successivement les résultats cliniques et biologiques.

A - CLINIQUEMENT

L'efficacité du traitement est appréciée par l'action sur la diurèse, l'action sur le poids ainsi que sur l'évolution des oedèmes et de l'ascite.

a - Action sur la diurèse :

La diurèse a été mesurée chez tous les malades, les résultats chez les malades grabataires ou séniles étant évidemment sujets à caution.

1 - Dans les cirrhoses : un résultat positif fut obtenu dans la majorité des cas (10 cas). Dans 4 cas l'action est faible mais néanmoins existante.

La diurèse moyenne qui est de 810 ml au premier jour, atteint 1630 ml au 3e jour , 1625 au 7e jour et 2072 au 14e jour.

La diurèse maxima observée est de 3500 ml au 14e jour, l'augmentation maxima de 2750 ml.

L'effet diurétique maximum est atteint le plus souvent le 7e jour. Dans 3 cas il est atteint au 3e jour et dans 5 cas au 14e jour.

Plus significative que ces valeurs absolues est l'étude des pourcentages d'augmentation par rapport à la diurèse de base : la moyenne d'augmentation du volume urinaire fut de 128 % au 3e jour avec des chiffres extrêmes de 0 et 400 %, de 138 % au 7e jour avec, comme chiffres extrêmes 12,5 et 275 % , au 14e jour de 234 % avec pour chiffres extrêmes 25 et 650 % .

2 - Dans les insuffisances cardiaques, le résultat fut satisfaisant dans 17 cas. Dans 3 cas il fut très faible.

La diurèse moyenne passe de 782 ml à 1426 ml au 3e jour, 1490 au 7e jour puis 1610 au 14e .

La diurèse maxima observée est de 2300 ml, l'augmentation maxima de 1700 ml.

L'effet diurétique maximum est observé le plus souvent au 7e jour (9 cas). Dans 6 cas il est obtenu dès le 3e jour et dans 3 cas le 14e seulement.

EVOLUTION DE LA DIURESE CHEZ 14 CIRRHOTIQUES
TRAITES PAR LE FURTERENE

Observations	Avant traitement	3e jour du traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
M.G.. Roger	1300 ml	2000 ml	1900 ml	2000 ml
M. O.. Gaston	1000 "	1500 "	2250 "	1800 "
M. F.. René	1000 "	1800 "	2000 "	2000 "
M.Q.. Jean	1000 "	1600 "	1500 "	
M. B.. Georges	700 "	800 "	1500 "	
M. B.. Robert	2000 "	2000 "	2250 "	2500 "
M. L.. Raymond	500 "	2000 "	1500 "	2300 "
M. M..Léon	700 "	2000 "	1000 "	2500 "
M. D.. René	500 "	1000 "	1500 "	1100 "
Mme J.. Madeleine	500 "	1500 "	1600 "	2100 "
Mme M.. Yvonne	1000 "	3000 "	3000 "	1500 "
Mme L..Françoise	200 "	1000 "	750 "	1500 "
Mme C..Raymonde	200 "		500 "	
Mme V..Pierrette	750 "	1000 "	1500 "	3500 "

EVOLUTION DE LA DIURESE CHEZ 20 INSUFFISANTS CARDIAQUES TRAITES PAR LE FURTERENE

Observations	Avant traitement	3e jour du traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
Mme C.. Marcelle	1000 ml	1500 ml	2000 ml	1500 ml
M. S.. Charles	1000 "	1500 "	1200 "	2000 "
Mme D.. Marie	750 "	2500 "	1500 "	2000 "
Mme A.. Lucie	600 "	1500 "	2000 "	1300 "
Mme B.. Marie	1000 "	1500 "	1000 "	1000 "
M. R.. Georges	500 "	1000 "	1000 "	
M. V.. Roger	500 "	1000 "	1500 "	1500 "
M. D..Roland	750 "	1500"	2300"	1300 "
M. V.. Pierre	700 "	1000 "	1000 "	
M. R.. Samson	1000 "	1500 "	1700 "	1500 "
M. M.. Maurice	1000 "	1500 "	1700 "	1000 "
M. M. Emile	500 "	700 "	2200 "	1500 "
M. K.. Pierre	1250 "		2000 "	
M. D.. Léon	1000 "	1250 "	1000 "	2000 "
M. B.. André	1000 "	1250 "	1000 "	2000 "
M. S.. Hippolyte	1000 "	2500 "	1500 "	1750 "
Mme P.. Françoise	500 "	2000 "	800 "	1000 "
M. P... Nicolas	500 "	500 "		
M. L... Raphaël	600 "	900 "	1500 "	
M. M.. Marcel	500 "	2000 "		

Le pourcentage moyen d'augmentation est de 98 % au troisième jour avec des chiffres extrêmes de 0 et 300 %, de 100 % au 7e jour avec des extrêmes allant de 0 à 340 %. Le 14e jour, le pourcentage moyen d'augmentation est de 87 % avec des extrêmes allant de 0 à 200 %.

b - Action sur le poids :

1 - Dans les cirrhoses : En considérant comme limite inférieure de variation le chiffre de 1 Kg 500, il ressort de cette expérimentation une action nette sur le poids des malades dans 12 cas.

Le pourcentage moyen de chute pondérale est de 2 % au 3e jour, 3, 15 % au 7e jour et 7,30 % au 14e.

La variation extrême observée est de 15,4 % au 14e jour dans une observation privilégiée.

Dans 2 cas le résultat fut nul ou la chute pondérale inférieure à 1,5 kg.

2 - Dans les insuffisances cardiaques : quatre malades grabataires ne purent être pesés, mais dans l'ensemble les résultats sont très satisfaisants dans 14 cas où la chute pondérale atteint parfois jusqu'à 13,6 % au 14e jour.

Dans deux observations le résultat est nul.

Le pourcentage moyen de chute pondérale est de 7,54 % au 3e jour, 7,86 % au 7e jour et 9,42 % au 14e jour.

3 - Quant à l'observation de notre obèse (Obs. n° 15), l'effet sur le poids semble lié surtout au régime restrcitf, la diurèse n'augmentant pas de façon significative.

c - Effets sur les signes physiques :

Le FURTERENE eut un effet partiel ou total dans 28 cas sur 35.

Ï - Dans les cirrhoses : Sur 14 malades traités, présentant une ascite et très souvent des oedèmes, le résultat fut très bon dans 4 cas où les oedèmes et l'ascite disparurent.

Dans 7 cas le résultat fut partiel seulement, avec simple régression de l'ascite et des oedèmes.

Dans 3 cas le résultat fut nul et l'on dut recourir à une autre thérapeutique : il s'agissait de cirrhoses graves en décompensation terminale et on ne pouvait guère espérer de résultat favorable.

EVOLUTION DE LA COURBE PONDERALE DES 14 CIRRHOTIQUES TRAITES PAR LE FURTERENE

Observations	Avant traitement	3e jour du traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
M. G.. Roger	75 kg	72 kg	69,5 Kg	66 kg
M. O.. Gaston	73 "	73 "	71 "	70 "
M. F.. René	76 "	75 "	73 "	73 "
M. Q.. Jean	71 "	69 "	69 "	
M. B.. Georges	60 "	59 "	59 "	
M. B.. Robert	74 "	66 "	64 "	62 "
M. L.. Raymond	71 "	69 "	68 "	68 "
M. M.. Léon	81 "	79 "	78 "	
M. D.. René	69 "		65 "	61 "
Mme J.. Madeleine	63,5 "		61,5 "	59 "
Mme M.. Yvonne	80 "	79 "	75 "	69 "
Mme L.. Françoise	79 "	75 "	73 "	73 "
Mme C.. Raymonde	50 "	50 "		
Mme V.. Pierrette	55 "	55 "	53 "	46,5 "

EVOLUTION DE LA COURBE PONDERALE DES 20 INSUFFISANTS CARDIAQUES TRAITES PAR LE FURETENE

Observations	Avant traitement	3e jour du traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
Mme C.. Marcelle	47	46		44
M. S.. Charles	52		50	44
Mme D.. Marie	73		67	63
Mme A.. Lucie	49,5		46,5	
Mme B.. Marie	47	46	46	44
M. R.. Georges		Grabataire : n'a pu être pesé		
M. V.. Roger	69	65	64	58
M. D.. Roland	73		70	
M. V.. Pierre		Grabataire : n'a pu être pesé		
M. R.. Samson	70	66,5		62
M. M.. Maurice	68,5	68	68	68
M. M. Emile	50	49	45	44
M. K.. Pierre	70		69	
M. D.. Léon	64	61	61	
M. B.. André		72		68
M. S.. Hippolyte	87			82
Mme P.. Françoise		Grabataire : n'a pu être pesé		
M. P.. Nicolas		Grabataire : n'a pu être pesé		
M. L.. Raphaël	73		70	
M. M.. Marcel	61	56		

2 - Dans les insuffisances cardiaques : sur les 20 cas traités qui présentaient des oedèmes des membres inférieurs et dans deux cas un hydrothorax, le résultat fut total dans 5 cas.

Dans 11 cas une amélioration satisfaisant fut obtenue alors que dans 4 cas l'échec fut total.

Parallèlement on vit l'hépatomégalie régresser de façon appréciable, notamment dans 3 cas où le résultat fut total. Dans 12 cas il fut seulement partiel et l'échec fut total chez 5 malades.

Quant à la dyspnée, elle disparut le plus souvent dès le 3e jour du traitement sous l'effet de la thérapeutique, du régime désodé et du repos.

Quant aux autres critères de surveillance clinique : ils ne furent pas modifiés par le traitement par le FURTERENE. Notamment on n'observa pas de modifications de la tension artérielle de nos malades.

B - BIOLOGIQUEMENT

L'effet de l'administration du FURTERENE fut suivi sur les ionogrammes sanguins et urinaires pratiqués avant traitement et répétés au 3e, 7e et 14e jours.

Nous envisagerons successivement les modifications de la natriurése, de la kaliurèse et de la kaliémie.

a - Action sur la natriurèse :

1 - Dans les cirrhoses :

Le résultat fut bon dans 11 cas. Dans 3 cas il fut nul.

La natriurèse moyenne qui était de 0,512 g/24 h. avant le traitement, passe au 3e, 7e et 14e jours respectivement à 2,139 2,08 et 1,597 g/24 h.

L'excrétion sodée maxima est de 4,35 g/24 h ; la variation maxima de 4 g/24 h.

Il semble que la natriurèse passe par un sommet au 3e jour de traitement pour présenter ensuite un plateau stable.

DOSAGES DU SODIUM URINAIRE (en G/24 h) CHEZ 14 CIRRHOTIQUES TRAITES PAR LE FURTERENE

Observations	Avant traitement	3e jour du traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
M. G.. Roger	0,096	traces	0,050	traces
M. O... Gaston	0,5		0,175	
M. F... René	0,075		0,280	
M. Q... Jean	0,100	0,680	0,590	0,525
M. B... Georges	2,85	3,40	3,05	1,80
M. B... Robert	0,600		0,485	
M. L... Raymond	0,620		0,550	0,360
M. M... Léon	0,075		0,280	
M. D... René	0,075	6	1,15	1,10
Mme J... Madeleine	0,8	1,1	0,54	0,30
Mme M... Yvonne	0,035	0,370	4	1,9
Mme L... Françoise	0,075	3,8	4,35	0,42
Mme C... Raymonde	0,270	1,70	1	0,97
Mme V... Pierrette	1	0,064	2,25	7

DOSAGE DE SODIUM URINAIRE (EN G/24 H) CHEZ 20 INSUFFISANTS CARDIAQUES TRAITES PAR LE FURTERENE

Observations	Avant traitement	3e jour du traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
Mme C... Marcelle	1,40	4,1	1,7	0,15
M. S... Charles	0,7	3,75	2,8	
Mme D... Marie	0,78	3,75	3,19	
Mme A... Lucie	1,7	1,9	1,5	0,33
Mme B... Marie	0,33		1,55	2,7
M. R... Georges	0,25	0,29	0,8	0,12
M. V... Roger	0,55	1,6	1,95	
M. D... Roland	2,1	1,2	2,15	1,75
M. V... Pierre	0,07	1	0,6	
M. R... Samson	1,15	1,72	2,80	3,4
M. M... Maurice	1,15		1,76	1
M. M... Emile	1,15	3,6		1,35
M. K... Pierre	0,25		0,54	
M. D... Léon		1,7	2,3	2,6
M. B... André	0,32	2,35	1,7	1,2
M. S... Hippolyte	0,42	2,4	1,7	1,5
Mme P... Françoise	0,325		1,2	2,3
M. P... Nicolas	0,4	0,2		
M. L... Raphaël	0,7	3,6	I,75	
M. M... Marcel	0,15	1,27		

2 - Dans les insuffisances cardiaques : Dans 6 cas l'action fut peu significative ou nulle. Dans 14 cas le résultat fut satisfaisant.

La natriurèse moyenne qui était de 0,747 g/24 h au 1er jour atteint 2,15 g/24 h au 3e jour, 1,76 g/24 h au 7e jour et 1,53 au 14e jour.

L'excrétion sodée maxima atteint 4,1 g/24 h., l'augmentation maxima de la natriurèse est de 3 g/24 h.

Il semble également dans ces observations que l'effet maximum soit obtenu le 3e jour, avec, par la suite des valeurs stables.

b - Action sur la Kaliurèse : elle est nulle ou peu s'en faut .

1 - Dans les cirrhoses : On observe le plus souvent, peu de modifications (13 cas). Dans un cas l'administration de FURTERENE entraine une augmentation de la fuite potassique qui passe de 0,7 à 10 g/24 h., mais de façon transitoire.

La kaliurèse moyenne est de 1,58 à l'admission. Elle atteint 1,9 g/24 h le 3e jour, 1,45 et 1,85 g/24 h les 7e et 14e jours .

2 - Dans les insuffisances cardiaques, les résultats sont analogues. On n'observe pas de modifications significatives de l'excrétion potassique sauf dans un cas où elle atteint 6 g 40 au 14e jour.

La moyenne est de 1,48 g/24 h avant le traitement. Au 3e jour elle est de 1,41 et aux 7e et 14e jours respectivement de 1,71 et 2,51 g/24 h.

c - Action sur le rapport Na/K urinaire :

Des constatations précédentes, l'excrétion urinaire du potassium variant peu et celle du sodium augmentant nettement, il résulte une augmentation de ce rapport, témoin de l'efficacité thérapeutique.

Les chiffres moyens observés sont :

1 - Dans les cirrhoses : de 0,32 à l'origine, 1,09 3e jour, 1,45 au 7e jour, Le rapport est légèrement inférieur à 1 le 14e jour.

DOSAGE DU POTASSIUM URINAIRE (EN G/24 H) CHEZ 14 CIRRHOTIQUES TRAITÉS PAR LE FURTERENE

Observations	avant traitement	3e jour du traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
M. G... Roger	1,140	1,100	1,450	2,10
M. O... Gaston	1,500	0,750	3,600	1,70
M. F... René		1,000	1,800	0,72
M. Q... Jean	2,500	0,800	1,000	0,70
M. B... Georges		0,600	0,200	
M. B... Robert	1,000		1,200	1,85
M. L... Raymond	0,700	10,000	1,500	2,30
M. M... Léon	0,675		1,500	
M. D... René	3,600	1,050	2,150	1,55
Mme J... Madeleine	0,550	1,870	0,450	2,60
Mme M... Yvonne	5,200	4,650	3,300	2,60
Mme L... Françoise	0,750	1,000	0,600	1,65
Mme C... Raymonde	0,450	0,350		
Mme V... Pierrette	0,950	0,250	0,185	2,60

DOSAGE DU POTASSIUM URINAIRE (en g/24 h) CHEZ 20 INSUFFISANTS CARDIAQUES TRAITES PAR LE FURTERENE

Observations	Avant traitement	3e jour du traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
Mme C... Marcelle	1,55	2,6	2,4	1,55
M. S... Charles	2,8	1,05	2,2	
Mme D... Marie	2,8	3,2		3,7
Mme A... Lucie	0,625	0,7	0,9	2,2
Mme B... Marie	1,5		1,3	3,7
M. R... Georges	1,76	1,3		
M. V... Roger	2,4	1,5	1,35	
M. D... Roland	1	1,75		
M. V... Pierre	0,7	0,675	0,9	1,2
M. R... Samson	1,35		1,7	0,9
M. M... Maurice	1,7	1,2		1,15
M. M... Emile	1,25		1,8	
M. K... Pierre	0,25		0,54	
M. D... Léon		2	2,3	2,6
M. B... André		0,7	1,7	1,7
M. S... Hippolyte	1,6	2,1	1,65	6,4
Mme P... Françoise	2,4	0,7	1	
M. P... Nicolas	1	1,1		
M. L... Rapaël	1,5		4,2	
M. M... Marcel	0,6	0,7		

2 - Dans les insuffisances cardiaques, il est de 0,5 avant le traitement ; il passe à 1,5 le 3e jour et 1,2 le 7e jour. Il est également légèrement inférieur à 1 à partir du 14e jour, mais toujours nettement supérieur au chiffre initial.

d - Action sur la Kaliémie :

Elle se modifie peu ou pas.

1 - Dans les cirrhoses : sauf dans un cas où elle subit de fortes modifications (il s'agissait d'une cirrhose en phase terminale avec vomissements, diarrhées etc...) on n'observe pas de modifications.

La kaliémie moyenne exprimée en mEq/l est de 4 à l'origine, puis de 4,16 et 4,65 aux 7e et 14e jours.

2 - Dans les insuffisances cardiaques, les variations sont également faibles excepté dans un cas où elle passe de 6,1 à 3,9 en deux semaines.

Les chiffres moyens obtenus sont, avant traitement, de 4,7, puis de 4,8 et 4,9 aux 7e et 14e jours.

Enfin il faut signaler la stabilité de toutes les constantes chimiques du sang, notamment la glycémie qui, même chez nos malades diabétiques ne fut pas modifiée par l'administration de FURTERENE.

IV - TOLERANCE

Elle fut excellente. Nous envisagerons successivement les tolérances rénale, digestive , cutanée et hématologique .

A - TOLERANCE RENALE

Elle fut jugée sur l'évolution du taux de l'urée sanguine et de l'albuminurie.

1 - Dans les cirrhoses : Le chiffre de l'urée sanguine fut suivi régulièrement. Dans la plupart des cas on observe peu ou pas de modifications de ce taux (13 cas).

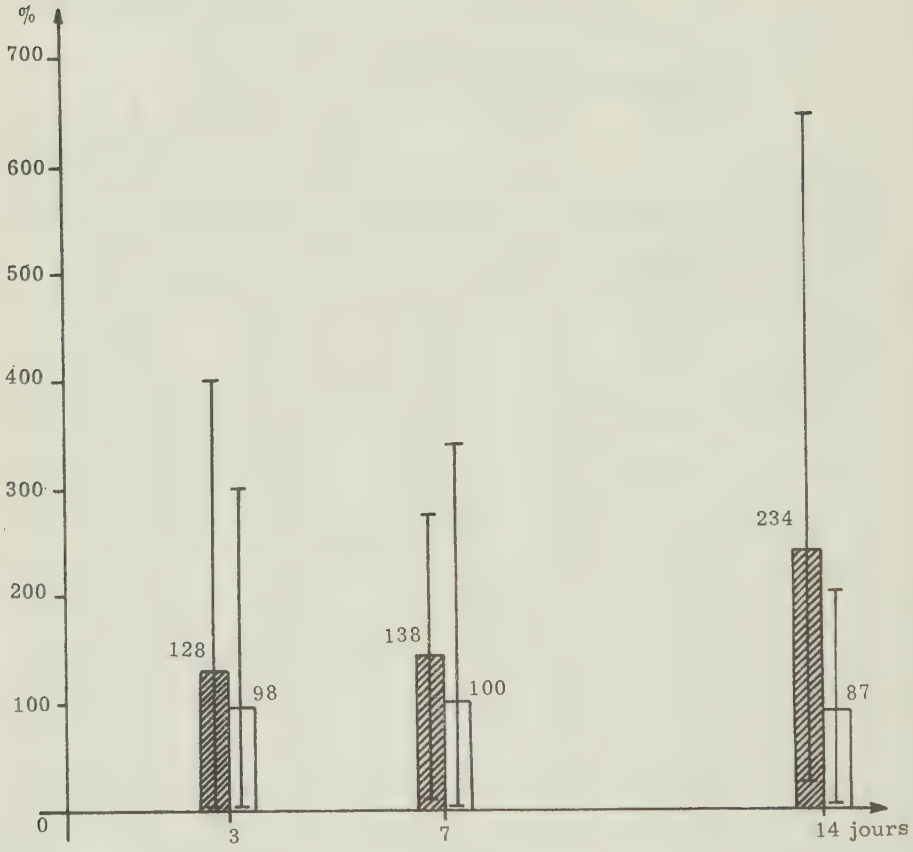
Dans un cas on observe le chiffre de 0,70 g au 14 e jour chez un malade recevant le FURTERENE associé à l'hydrochlorothiazide .

DOSAGE DE LA KALIEMIE AU COURS DU TRAITEMENT
PAR LE FURTERENE CHEZ I4 CIRRHOTIQUES

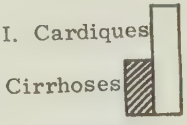
Observations	Avant traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
M. G. Roger	6,1 mEq/l	5,1 mEq/l	3,9 mEq/l
M. O... Gaston	3,3 "	3,3 "	8,2 "
M. F... René	3,9 "	4,3 "	4,1 "
M. Q... Jean	4,7 "	5 "	
M. B... Georges	4,5 "	3,4 "	3,3 "
M. B... Robert	3,4 "	4,1 "	4,2 "
M. L... Raymond	3,6 "	4,2 "	5 "
M. M... Léon	3,7 "	3,1 "	3,6 "
M. D... René	4,5 "	3,9 "	4,2 "
Mme J.. Madeleine	3,3 "	4,9 "	5,2 "
Mme M... Yvonne	3,6 "	4,8 "	4,9 "
Mme L... Françoise	4,3 "	3,4 "	
Mme C... Raymonde	3,9 "	4,I "	4,7 "
Mme V... Pierrette	4,1 "	4,7 "	4,5 "

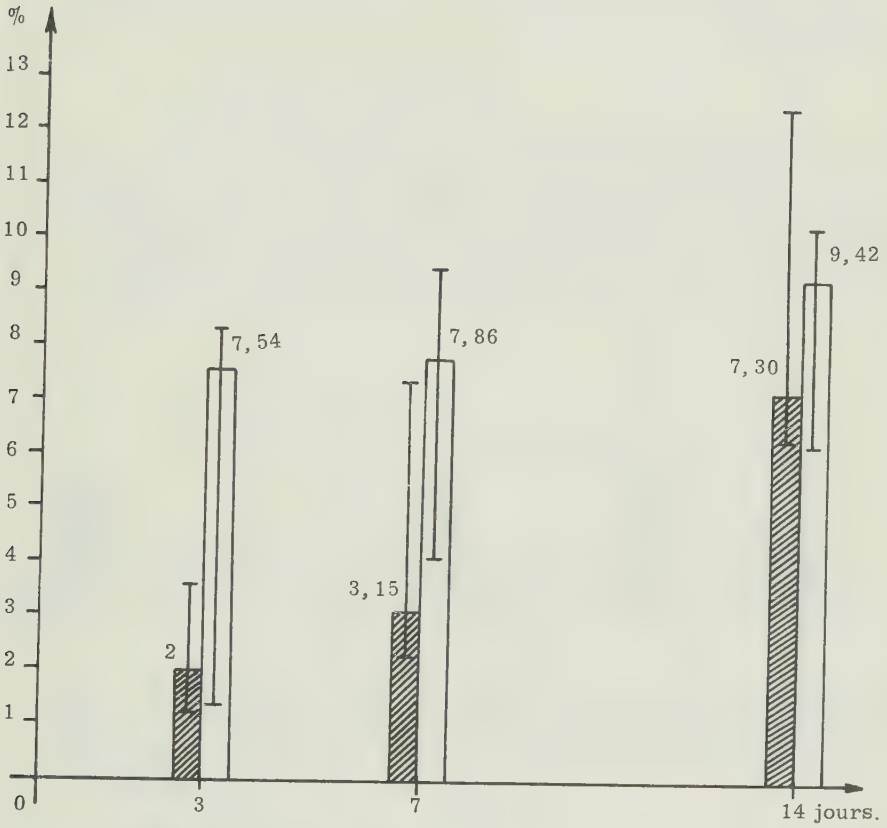
DOSAGE DE LA KALIEMIE AU COURS DU TRAITEMENT PAR LE FURTERENE DE 20 INSUFFISANTS CARDIAQUES

Observations	Avant traitement	7e jour du traitement	14e jour du traitement
Mme C... Marcelle	5,4 mEq/l	3,8 mEq/l	4,9 mEq/l
M. S... Charles	4,9 "	5,4 "	
Mme D... Marie	4,6 "	4,9 "	5,4 "
Mme A... Lucie	4,2 "	4,3 "	4,9 "
Mme B... Marie	5,5 "	4,9 "	4,5 "
M. R... Georges	5,5 "	3,8 "	4,6 "
M. V... Roger	5,5 "	4,9 "	4,5 "
M. D... Roland	5,1 "	5 "	5,2 "
M. V... Pierre	5,5 "	5,1 "	5,7 "
M. R... Samson	3,8 "	5,1 "	4,9 "
M. M... Maurice	5,1 "	5 "	5,2 "
M. M... Emile	4,7 "	5,1 "	5,7 "
M. K... Pierre	5 "	5,6 "	
M. D... Léon	5 "	5,5 "	4,5 "
M. B... André	4,6 "	4,9 "	4,5 "
M. S... Hippolyte	3,9 "	4,9 "	4,9 "
Mme P... Françoise	5 "	4,5 "	4,5 "
M. P... Nicolas	3,7 "	4,7 "	
M. L... Raphaël	5 "	4,5 "	
M. M... Marcel	3,8 "	5,I "	



Action sur la diurèse (pourcentage d'augmentation par rapport à la diurèse de base).

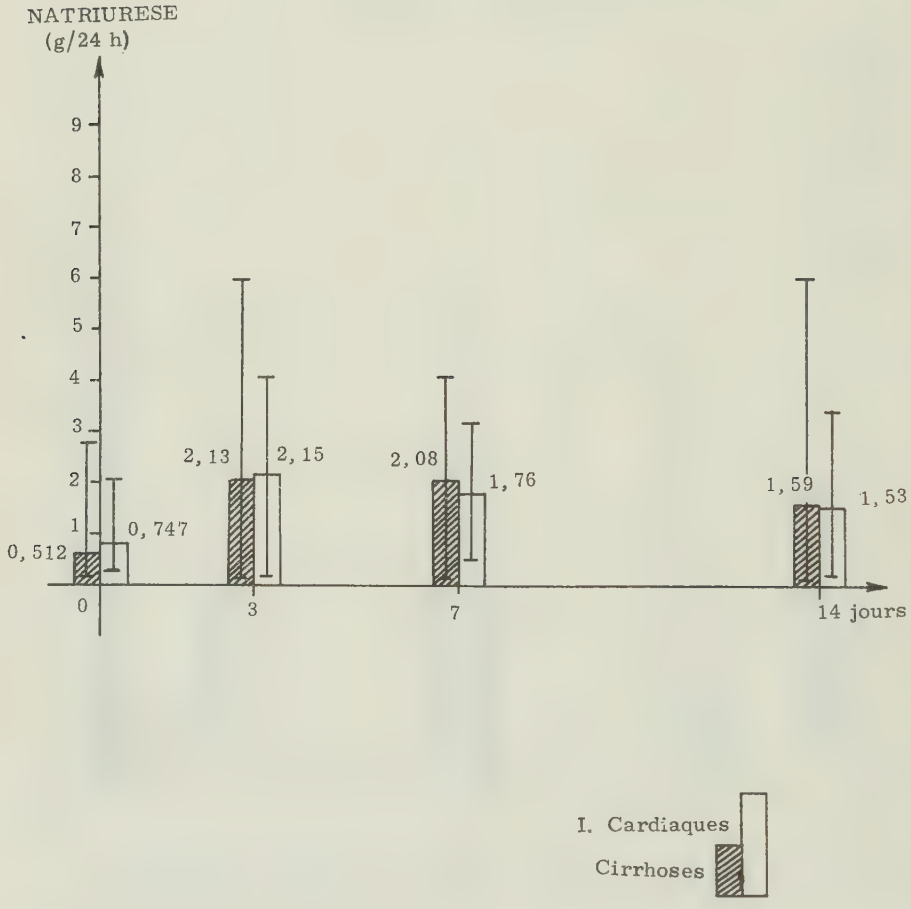




ACTION SUR LE POIDS : (Pourcentage de chute pondérale)

I. Cardiaques

Cirrhoses


NATRIURESE
(g/24 h)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0, 512
0, 747
2, 13
2, 15
2, 08
1, 76
1, 59
1, 53
0
3
7
14 jours
I. Cardiaques
Cirrhoses

On n'observe jamais d'albuminurie.

2 - Dans les insuffisances cardiaques : les résultats sont identiques. Dans 19 cas il n'y a pas de modifications significatives de l'urémie et pas d'albuminurie.

Dans un cas l'urée passe de 0,55 à 0,80. L'albuminurie qui existait déjà à l'admission s'accroit considérablement et le traitement est arrêté.

B - TOLERANCE DIGESTIVE :

Elle est très satisfaisante. Les seuls troubles observés survinrent chez les cirrhotiques en poussées terminale et existaient déjà avant le traitement par le FURTERENE. De même chez les insuffisants cardiaques, deux cas de nausées se révèlèrent liés à une intolérance à la digitaline et céssèrent à son arrêt ou à sa substitution par un autre tonicardiaque.

C - TOLERANCE CUTANEE

Aucun incident cutané ne fut observé au cours de notre étude.

D - TOLERANCE HEMATOLOGIQUE

Les numérations et formules sanguines furent répétées systématiquement au long de cette étude.

1 - Globules blancs : aucune leucopénie ne fut notée . Les seules modifications observées étaient liées à une complications de la maladie causale : surinfection du liquide d'ascite, pleuro ou pneumopathie, tuberculose évolutive.

Dans trois cas une légère éosinophilie fut notée ; il s'agissait de cirrhotiques traités par les extraits hépatiques et la vitamine B 12 dont on sait l'action possible sur cette lignée leucocytaire.

2 - Globules rouges : les modifications observées étaient liées aux accidents hémorragiques survenant au cours de cirrhoses en décompensation terminale.

3 - Par ailleurs, on n'observera pas de modifications de la lignée plaquettaire.

V - RESULTATS DE L'ASSOCIATION FURTERENE-HYDROCHLOROTHIAZIDE.

Elle fut réalisée dans 4 cas, 2 cas de cirrhoses et 2 cas d'insuffisances cardiaques.

Du premier au septième jour le FURTERENE fut employé seul à la dose de 300 mg . A partir du 7e jour, du fait de l'échec thérapeutique ou de l'insuffisance de la réponse diurétique, l'hydro chlorothiazide fut associé à la dose de 60 mg/24 h.

Le résultat fut satisfaisant dans trois cas, la diurèse et la natriurèse augmentant de façon significative. On n'observa pas de désordres électrolytiques ni de signes d'intolérance.

Dans un cas la diurèse restant peu importante, le FURTERENE fut associé à une perfusion de Mannitol. Le résultat fut spectaculaire la diurèse passant en deux jours de 2 à 3 litres.

oOo

OBSERVATIONS

oOo

Obs. N° 1 à 14 : Cirrhoses

Obs. N° 15 : Obésité

Obs. N° 16 à 35 : Insuffisances cardiaques.

OBSERVATION N° 1

Monsieur G... Roger 49 ans, électricien,entre dans le service le 24 juin 1964 pour cirrhose éthylique en poussée ictéro-ascitique et oedémateuse.

On note chez un malade asthénique et amaigri :

- un subictère net
- une ascite énorme déplissant l'ombilic accompagnée de circulation collatérale rendant la palpation du foie impossible,
- des oedèmes des membres inférieurs blancs, indolores, gardant le godet.

Les examens complémentaires confirment l'atteinte hépatique majeure avec un cholestérol total à 0, 90.

Le malade est mis au traitement le 25 juin 1964 associant la vitaminothérapie et les extraits hépatiques. Le FURTERENE est prescrit à partir du 7 juillet à la dose de 300 mg.

Sous l'effet du traitement on observe:

- une chute de poids de 9 kilos en 2 semaines,
- une augmentation de la diurèse de 1,3 1 à 2 l
- une augmentation de la natriurèse.

Parallèlement les oedèmes diminuent et se résorbent mais l'ascite persiste malgré la chimiothérapie et les ponctions répétées.

Le malade sort très amélioré le 28 juillet.

Il devait revenir mourir dans le service le 5 janvier 1965 dans un tableau de décompensation terminale avec meloena incoercible et péritonite à colibacilles.

OBSERVATION N° 2

Monsieur O... Gaston, 53 ans, jardinier, entre dans le service le 20 mai 1964, pour cirrhose alcoolique en décompensation ictéro-ascito-oedémateuse et hémorragique.

Il existe :

- un subictère conjonctival
- une ascite importante déplissant l'ombilic avec circulation collatérale rendant le foie impalpable,
- des oedèmes bilatéraux, blancs, mous gardant le godet au niveau des deux membres inférieurs.

Par ailleurs, le malade présentera au cours de son hospitalisation des hématémèses peu abondantes mais répétées.

Il faut noter en outre l'existence d'une tuberculose pulmonaire en évolution.

Les examens de laboratoires confirment l'atteinte hépatique, l'évolutivité tuberculeuse et objectivement une anémie à 3.380.000 GR.

Le traitement, outre le traitement antituberculeux, comprend des extraits hépatiques, une vitaminothérapie, et un régime désodé. Deux ponctions évacuatrices sont pratiquées.

Le FURTERENE est donné à partir du 15 juin 1964 à raison de 300 mg par jour.

Sous l'effet du traitement on observe :

- une augmentation de la diurèse de 1 l. à 1 l 5 en moyenne
- une perte de poids qui atteindra 9 kilos en 2 semaines,
- parallèlement l'état général s'améliore, le foie s'avère être hypertrophique, on ne note aucune intolérance.

OBSERVATION N° 3

Monsieur F... René, 65 ans, retraité entre dans le service le 16 mai 1964 pour cirrhose éthylique en poussée oedémato-ascitique, survenant chez un ancien tuberculeux.

Il existe :

- un subictère conjonctival
- une ascite de moyenne abondance sans circulation collatérale,
- de gros troubles du transit avec alternance de selles normales et de selles très liquides parfois noires.

Il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs.

Les examens complémentaires confirment l'atteinte hépatique majeure avec un taux de prothrombine à 45 %.

Le traitement est entrepris dès le 20 mai 1964 il associe aux extraits hépatiques, à la vitamine K au régime sans sel, le FURTERENE à la dose de 300 mg.

Sous l'effet du traitement on observe la diminution de l'ascite, une perte de poids de 3 kilos.

Parallèlement la diurèse passe de 1 à 2 litres, la natriurèse triple alors que la kaliémie reste stable.

Malgré ce résulat thérapeutique le malade meurt le 1er juin 1964 d'une hématémèse foudroyante.

OBSERVATION N° 4

Monsieur Q... Jean , manoeuvre âgé de 44 ans, entre dans le service le 26 mars 1964 pour cirrhose éthylique en poussée oedémateuse.

Ce sujet est par ailleurs porteur d'une cardiopathie rhumatismale associant une insuffisance mitrale à une insuffisance aortique bien compensée .

A l'entrée dans le service il existe :

- un faciès et un psychisme d'éthylique avéré,
- un oedème des membres inférieurs, blanc, mou, indolore, prenant le godet,
- une ascite volumineuse commençant à déplisser l'ombilic , s'accompagnant d'une circulation collatérale.

Il existe en outre un épanchement pleural droit.

Les examens de laboratoire confirment l'atteinte hépatique, ainsi qu'un anémie à 3.580.000 GR.

En plus du régime désodé, de la vitaminothérapie et des extraits hépatiques, le traitement consiste du 28 mars au 3 avril en 300 mg de FURTERENE seul, puis à partir du 3 avril associé à l'hydrochlorothiazide.

Enfin à partir du 10 avril on associe le mannitol au FURTERENE simple.

Seul ou avec hydrochlorothiazide on n'obtient pas ou peu de modification de la diurèse et la natriurèse.

L'association au mannitol tentée à partir du 14e jour amène une augmentation de la diurèse à 3 l par 24 heures mais éphémère alors que la natriurèse reste nulle ou peu s'en faut;

OBSERVATION N° 5

Monsieur B... Georges, 41 ans, agent hospitalier, entre dans le service le 25 mars 1964 pour cirrhose éthylique en poussée ictéro-ascitique.

A l'examen on note :

- un ictère franc, généralisé,
- une varicosité des pommettes ainsi que de gros troubles psychiques.

Il existe en outre un épanchement pleural gauche.

Par contre , l'abdomen est distendu par une énorme ascite ;, il présente une importante circulation collatérale .

Mais il n'y a pas d'oedème des membres inférieurs ni de syndrome hémorragique.

Les examens de laboratoire montrent une atteinte hépatique très évoluée.

De plus le malade présente une anémie à 2.320.000 GR.

La thérapeutique entreprise le 25 mars associe à 300 mg de FURTERENE, 50 mg de Cortancyl, ainsi que les extraits hépatiques et la vitaminothérapie habituels.

Malgré ce traitement la diurèse reste faible ainsi que la natriurèse. Le FURTERENE est arrêté dès le 9e jour.

OBSERVATION N° 6

Monsieur B... Robert, 50 ans, retraité, entre dans le service le 20 mars 1964 pour cirrhose en poussée ascitique et oedémateuse, survenant chez un sujet présentant un diabète d'installation récente.

A l'examen lors de l'admission on note :

- une ascite abondante
- une circulation collatérale
- un oedème malléolaire bilatéral et symétrique, indolore,

Cette cirrhose associée au diabète et à une certaine pigmentation cutanée devait faire soulever le diagnostic d'hémochromatose.

Les examens complémentaires confirment l'atteinte hépatique mais infirment le diagnostic d'hémosidérose.

Le traitement est entrepris à partir du 26 mars ; il comprend :

- d'une part le traitement antidiabétique (54 unités d'insuline protamine zinc et 30 unités d'insuline ordinaire)
- d'autre part : une vitaminothérapie, des extraits hépatiques, un régime désodé associés au FURTERENE à la dose de 300 mg par jour.

Sous l'effet du traitement le malade perd 12 kilos en 2 semaines, sa diurèse est natriurèse augmentant parallèlement.

Son état général s'améliore, les oedèmes et l'ascite fondent.

OBSERVATION N° 7

Monsieur L... Raymond, 44 ans, agent de maitrise rentre dans le service le 1er mars 1965 pour cirrhose éthylique en décompensation ictéro-oedémateuse.

A l'examen il existe :

- un oedème bilatéral au niveau des membres inférieurs, permanent, mou, indolore, gardant le godet,
- un subictère conjonctival
- au niveau de l'abdomen on perçoit une légère lame d'ascite,
- le foie mesure 15 cm sur la ligne mamelonnaire.

Par contre, il n'y a pas de syndrome hémorragique.

Les examens de laboratoires confirment la déchéance hépatique et mettent en évidence une anémie à 2.750.000 GR.

Le traitement entrepris à partir du 2 mars comprend, outre la vitaminothérapie, le Cortancyl à la dose de 30 mg, 300mg de FURTERENE et le régime sans sel.

Sous l'effet du traitement on observe une augmentation de la diurèse qui passe de 0,5 l à 2,3 l par 24 heures. Parallèlement la natriurèse atteint 6 g par 24 heures, le malade perd 3 kg.

OBSERVATION N° 8

Monsieur M... Léon, 76 ans, mécanicien, entre dans le service le 1er mars 1964 pour cirrhose atrophique d'origine exogène, en poussée oedémato-ascitique.

A l'examen lors de l'admission on note :

- une ascite énorme déplissant l'ombilic
- une circulation collatérale sus et sous-ombilicale,
- un oedème blanc, mou, indolore, des deux membres inférieurs,
- une matité de la base droite.

Les examens complémentaires objectivent la défaillance hépatique, confirment l'épanchement pleural et montrent en outre une anémie à 2.650.000 GR, une leucocytose à 10.800, témoin de la surinfection à la colibacilles du liquide d'ascite.

Le traitement associe à la vitaminothérapie, une antibiothérapie massive, et à partir du 2 mars 3 comprimés de FURTERENE. Le 10 mars nous y associons l'hydrochlorothiazine Le régime est bien entendu désodé.

Sous l'effet de la thérapeutique le poids passe de 81 à 70 kg en 2 semaines, la diurèse double ainsi que la natriurèse.

L'évolution très favorable fut grevée par l'apparition d'une pneumonie de la base droite qui emporta le malade le 28 mars.

OBSERVATION N° 9

Monsieur D... René, 64 ans, Bûcheron élagueur, entre dans le service le 10 août 1964, pour cirrhose éthylique en 2e poussée de décompensation ictéro-oedémato-ascitique.

A l'examen, lors de son admission on note :

- un faciès subictérique,
- une ascite importante déplissant l'ombilic avec une énorme circulation collatérale,
- des membres inférieurs infiltrés par un oedème blanc, mou, indolore, prenant le godet,
- un épanchement de la base droite.

Il n'y a pas de syndrome hémorragique.

Les examens biologiques confirment l'atteinte hépatique.

Le traitement associe aux extraits hépatiques et à la vitaminothérapie le Cortancyl à la dose de 30 mg et le FURTERENE à la dose de 300 mg.

Le régime est désodé.

Sous cette thérapeutique on observe une augmentation de la diurèse qui passe de 500 à 1100 cc. la natriurèse augmente dans des proportions voisines.

Cliniquement on assiste à la fonte des oedèmes et de l'ascite.

Malheureusement le malade indocile sort sur sa demande le 5 septembre et recommence son intempérance.

Il devait revenir le 13 octobre en décompensation et mourir dans le coma hépatique le 9 décembre.

OBSERVATION N° 10

Madame J... Madeleine, 58 ans, sans profession, entre dans le service le 20 juillet 1964 pour cirrhose éthylique en 4e poussée de décompensation ictéro-ascitique.

Lors de l'admission il existe :

- un subictère conjonctival

- une ascite importante déplissant l'ombilic avec circulation collatérale,

Par contre il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs ni de syndrome hémorragique.

Les examens complémentaires confirment l'atteinte hépatique avec un taux de prothrombine à 50 % ; il existe une anémie modérée à 3.250.000 GR.

Le traitement entrepris à partir du 24 juillet associe à la vitaminothérapie et aux extraits hépatiques le FURTERENE à la dose de 300 mg par 24 heures. Le régime est désodé.

On observe alors une perte de poids de 4 k 500 en 15 jours.

Parallèlement la diurèse passe de 0,5 à 2 l et la natriurèse évolue de même.

La malade très améliorée est rentrée chez elle le 29 août.

OBSERVATION N° 11

Madame Yvonne, 40 ans, sans profession, est admise dans le service le 8 juillet I964 pour cirrhose alcoolique en poussée ictéro-ascitique.

Il existe alors :

- un subictère conjonctival
- une ascite très importante avec circulation collatérale,
- il n'y a pas d'oedème au niveau des membres inférieurs,

Les examens de laboratoire confirment l'atteinte hépatique majeure.

Il n'existait pas de syndrome hémorragique patent lors de l'admission, mais le laboratoire découvre une anémie modérée à 3.120.000 GR.

A noter d'autre part que le liquide d'ascite s'avère surinfecté par de nombreux germes Gram + et Gram - , ce qui devait grever l'évolution.

Le traitement associé au Cortancyl à la dose de 30 mg, le FURTERENE à la dose de 300 mg à partir du 22 juillet. Le régime est désodé.

Sous l'effet du traitement, on observe :

- une perte de poids de 11 kilos en 2 semaines
- l'augmentation de la diurèse de 1 à 3 litres,
- de même, la natriurèse inférieure au g/jour atteint au 7e jour 4 g/24 h.

Le résultats thérapeutique était donc excellent. Malheureusement la malade devait mourir peu après dans un tableau de péritonite qui favorisa une poussée hémorragique.

OBSERVATION N° 12

Madame L... Fernande, 63 ans, culotteuse, entre dans le service pour la dixième fois le 25 juillet I964 pour cirrhose éthylique en poussée ictéro-ascito-oedémateuse.

A l'examen on note :

- une ascite très abondante déplissant l'ombilic avec abondante circulation collatérale,

- des oedèmes des membres inférieurs blancs, mous, indolores prenant le godet.

Par ailleurs, il existe des gros troubles psychiques à type d'amnésie et d'hallucinations, ainsi qu'un diabète important nécessitant de fortes doses de sulfamides hypoglycémiants.

Les examens de laboratoire confirment l'atteinte hépatique.

Le traitement comprend outre la thérapeutique diabétique, une vitaminothérapie intensive, le Célestène et le FURTERENE à la dose de 300 mg à partir du 7 août. Le régime est diabétique sans sel.

Sous l'effet du traitement, on observe une chute pondérale de 6 kilos en 15 jours , la diurèse passe de 200 à I500 cc par 24 heures, la natriurèse augmentant parallèlement.

OBSERVATION N° 13

Mâdame C... Raymonde, 74 ans, retraitée, entre dans le service le 11 mars 1964 pour cirrhose d'étiologie indéterminée en poussée oedémateuse et ascitique.

Il existe :

- une ascite abondante distendant l'abdomen avec circulation collatérale et tâches rubis,
- un oedème bilatéral, mou, blanc, indolore prenant le godet, siégeant au niveau des deux membres inférieurs,
- un épanchement pleural droit.

Il n'y a pas de syndrome hémorragique.

Enfin il faut noter qu'il existait un rein gauche exclu et une image gastrique suspecte, de plus l'origine exogéne de cette cirrhose paraissait peu probable.

Les examens de laboratoire confirment l'atteinte hépatique, objectivant une anémie importante et la présence de cellules anormales dans le liquide ascitique.

Le traitement comprend outre une vitaminothérapie le FURTERENE à la dose de 300 mg à partir du 11 mars.

Le résultat est nul, la diurèse et la natriurésie ne bougeant pas et l'on doit recourir à une autre thérapeutique.

OBSERVATION N° 14

Madame V... Pierrette, 39 ans, femme de ménage, entre dans le service pour la quatrième fois le 28 avril 1964 pour cirrhose éthylique en poussée ictéro-ascitique.

Cette malade déjà hospitalisée trois fois pour sa cirrhose alcoolique présente =

- un état général très altéré
- un amaigrissement important contrastant avec le volume de l'abdomen,
- de volumineux oedèmes des membres inférieurs.

Les examens de laboratoire confirment l'atteinte hépatique majeure, il existe en outre une anémie à 2.270.000 GR.

Le traitement associe au FURTERENE à la dose de 300 mg, la vitamine K, des extraits hépatiques et des transfusions . Le régime est désodé.

Sous l'effet du traitement , le poids passe de 55 à 46 kg 500 en deux semaines, la diurèse de 750 à 31.500, la natriurésie augmente considérablement.

Tout allait donc très bien lorsque la malade indisciplinée est sortie sur sa demande.

Elle est venue mourir dans le service peu après en poussée ictéro-hémorragique.

OBSERVATION N° 15

Monsieur D... Robert, 41 ans, comptable entre dans le service le 20 mai 1964 pour obésité.

Cette obésité est apparue depuis l'âge de 30 ans environ ; elle est très importante puisque le malade pèse 104 kilos à son entrée dans le service pour une taille fort moyenne.

Les examens de laboratoire n'objectivent aucun désordre endocrinien.

Le traitement entrepris dès le 22 mai associe au FURTERENE à la dose de 300 mg, le LUCOFENE fort E.P.

Le régime, est le régime restrictif AP.

On observe alors une chute de poids de 3 kilos en deux semaines ; cependant la diurèse et la natriurése augmente peu et le résultat thérapeutique semble dû à la seule restriction alimentaire.

OBSERVATION N° 16

Madame C... Marcelle, âgée de 69 ans, blanchisseuse, entre dans le service le 16 juillet 1964 pour insuffisance cardiaque globale en décompensation.

Il s'agit d'une malade déjà hospitalisée cinq fois dans le service pour insuffisance ventriculaire gauche qui, peu à peu, s'est complétée en insuffisance globale. Cette malade a présenté en outre en 1963 un ictus hémiplégique qui a bien régressé.

Il existe :

- une hypertension aux alentours de 22-10
- un coeur en arythmie complète à 115
- une hépatomégalie douloureuse avec reflux hépato-jugulaire,
- des oedèmes des membres inférieurs, durs, douloureux, cyanotiques;
- une dyspnée d'effort importante, gênant considérablement la malade.

Les examens complémentaires confirment la défaillance cardiaque, objectivant un coeur en fibrillation auriculaire, l'hypertrophie cardiaque globale ainsi qu'une stase oedémateuse pulmonaires.

Le traitement comprend la Digitaline, puis le Cédilanide, associés à partir du 21 juillet à 300 mg de FURTERENE. Le régime est désodé.

Sous l'effet du traitement, on observe :

- une chute de poids de 3 kilos en 14 jours,
- l'augmentation de la diurèse
- l'augmentation de la natriurèse qui passe de 1 g 40 à 4 g 10 par 24 h en 3 jours.

Parallèlement, le coeur se ralentit, et se régularise, la dyspnée disparait.

OBSERVATION N° 17

Monsieur S... Charles, 78 ans, retraité , entre dans le service le 27 juin 1964 pour insuffisance cardiaque globale.

Il existe à cette date :

- une dyspnée importante
- des oedèmes des membres inférieurs, mous, indolores.

L'examen objective :

- une tachyarythmie à 110
- un souffle systolique d'insuffisance mitrale fonctionnelle,
- une hépatomégalie douloureuse sans réflux hépato-jugulaire.

Par contre, il n'y a pas d'épanchement pleural.

Les examens complémentaires confirment la défaillance cardiaque globale ; il existe un bloc de branche gauche.

Le traitement associe à la Digitaline et aux analeptiques respiratoires, 300 mg de FURTERENE.

Le régime est désodé .

On observe alors :

- une perte de poids de 2 kilos en 8 jours,
- une augmentation de la diurèse qui passe de 1 à 2 litres par 24 h.
- une augmentation massive de la natriurèse.

Parallèlement les oedèmes disparaissent ; le foie se normalise, tandis que le rythme se ralentit.

OBSERVATION N° 18

Madame D... Marie, 69 ans, sans profession, entre dans le service le 24 juillet 1964 pour insuffisance cardiaque globale.

Cette malade présente :

- une dyspnée très importante
- une toux à prédominance nocturne
- des oedèmes des membres inférieurs.

L'examen objective :

- une tension artérielle à I8-IO
- une tachyarythmie à 95
- une hépatomégalie énorme avec reflux hépato-jugulaire.

Les examens complémentaires montrent :

- outre la fibrillation auriculaire
- un gros coeur
- une stase oedémateuse pulmonaire bilatérale.

Par ailleurs on découvre un diabète peu important réductible par le seul régime.

Le traitement est entrepris le 1er août. Il associe au FURTERENE à la dose de 300 mg, la Digitaline et le Tromexane.

Sous l'effet du traitement : le poids passe de 73 à 63 kilos, la diurèse et la natriurèse augmentent dans des proportions satisfaisantes.

Parallèlement, les oedèmes disparaissent , le foie se normalise, les poumons se nettoient.

Malgré un petit incident fébrile et hémoptoïque, lié sans doute à une petite migration, la malade très améliorée quitte le service.

OBSERVATION N° 19

Madame A... Lucie, 80 ans, sans profession, entre dans le service le Ier juin 1964 pour insuffisance cardiaque globale.

Il existe :

- un oedème des membres inférieurs important accentué à la fatigue, blanc, mou, indolore,
- une dyspnée d'effort importante
- une dyspnée de decubitus.

L'examen objective en outre une arythmie à 88

Par ailleurs, il existe une dysphagie, une glossite et un fer sérique à 20 gammas qui font évoquer le diagnostic de syndrome de Plummer-Vinson.

Les examens complémentaires confirment la défaillance cardiaque.

Le traitement entrepris associe au gluconate ferreux, la Digitaline et le FURTERENE à la dose de 300 mg à partir du 17 juin . Le régime est désodé.

Sous l'effet du traitement, on observe :

- une perte de poids de 3 kilos
- une augmentation de la diurèse et de la natriurèse.

Parallèlement l'état général s'améliore, les oedèmes fondent et la dyspnée disparait.

OBSERVATION N° 20

Madame B... Marie, 62 ans , blanchisseuse, entre dans le service le 26 mai 1964 pour insuffisance ventriculaire droite.

Cette malade a présenté en 1960 une tuberculose pulmonaire qui a laissé une grande insuffisance respiratoire. Il existe par ailleurs un éthylisme certain.

Lors de son hospitalisation, elle présente :

- outre un subictère, des troubles psychiques, une trémulation liés à l'éthylisme,
- des oedèmes des membres inférieurs, durs, douloureux, cyaniques,
- une hépatomégalie douloureuse avec reflux hépato-jugulaire,
- une cyanose prédominant aux lèvres et aux extrémités.

Il n'y a pas d'ascite, pas d'épanchement pleural .

Les examens complémentaires objectivent , outre l'atteinte hépatique, l'insuffisance ventriculaire droite et le déficit respiratoire considérable.

Le traitement comprend :

- d'une part la vitaminothérapie et les extraits hépatiques;
- d'autre part le Cédilanide et le FURTERENE à la dose de 300 mg à partir du 30 mai.

Le régime est désodé.

Sous l'effet du traitement, on observe une chute de poids de 3 kilos en deux semaines; la diurèse et la natriurèse augmentent parallèlement.

De même l'état général s'améliore considérablement les oedèmes disparaissent, le foie se normalise, le pronostic reste dominé par l'évolution de l'intoxication éthylique.

OBSERVATION N° 21

Monsieur R... Georges, 76 ans, journaliste, entre dans le service le 20 mai 1964, pour insuffisance cardiaque globale.

Ce sujet ancien insuffisant mitral, connu depuis longtemps présente :

- une dyspnée permanente avec cyanose
- un gros foie douloureux avec reflux hépato-jugulaire,

A l'examen on note :

- une tachyarythmie complète à 108.
- un souffle systolique de pointe à irradiation axillaire gauche,
- des oedèmes malléolaires bilatéraux, symétriques, mous, indolores, prenant le godet.

Il n'existe pas d'ascite, ni d'épanchement pleural.

Les examens complémentaires confirment la cardiomégalie et la stase pulmonaire.

Le traitement entrepris dès le début associe aux toni-cardiaques et aux anticoagulants 3 comprimés de FURTERENE à partir du 26 mai.

Malgré ce traitement la diurèse et la natriurèse restent faibles et l'on doit recourir à une autre thérapeutique.

OBSERVATION N° 22

Monsieur V... Roger, 52 ans, manoeuvre, entre dans le service le 28 mars 1964 pour insuffisance cardiaque globale.

Chez ce malade déjà hospitalisé en novembre I963 pour un épisode identique, il existe :

- une dyspnée permanente aussi bien d'effort que de decubitus,
- des oedèmes des membres inférieurs, permanents, non accrus par la fatigue, durs, douloureux, cyanotiques.

Par ailleurs existe une toux ramenant une expectoration muqueuse banale.

L'examen objective :

- une tachyarythmie à 130
- une hépatomégalie mesurant 18 cm sur la ligne mamelonnaire (appoint exogène probable)
- un reflux hépatojugulaire.

Il existe en outre une légère ascite perçue en position genu-pectorale. Il n'y a pas d'épanchement pleural.

Les examens confirment l'existence d'un gros coeur avec légère stase pulmonaire, et la fibrillation auriculaire ; on élimine la possibilité de cardiothyréose suspectée devant le contexte clinique.

Le traitement entrepris associe à la digitaline et au régime désodé le FURTERENE à la dose de 300 mg.

Sous l'effet du traitement diurétique on observe :

- la fonte des oedèmes
- la disparition de l'ascite
- une chute de poids de 69 à 58 kilos en 2 semaines.

Parallèlement la diurèse passe de 0,5 à 1,5 litres tandis que la natriurèse s'élève. Par contre, le rythme ne se ralentira que sous acylanide.

OBSERVATION N° 23

Monsieur D... Roland, 65 ans, chauffeur, entre dans le service le 8 juin 1964 pour insuffisance ventriculaire droite survenant chez un sujet porteur d'une bronchopneumopathie chronique.

Il présente depuis plusieurs années un état broncho-emphysémateux chronique avec poussée aiguë hivernale.

Il existe lors de l'admission :

- une dyspnée de decubitus importante surtout nocturne,
- une dyspnée d'effort,
- des oedèmes bilatéraux prédominants aux chevilles durs, douloureux, cyanotiques.
- une hépatomégalie douloureuse avec un reflux hépato-jugulaire très nette et hépatalgie d'effort.
- une tachyarythmie à 160.

Les examens complémentaires confirment la défaillance ventriculaire droite.

La thérapeutique associe au traitement anti-infectieux et anti-inflammatoire pulmonaire, la digitaline, la pindione et le FURTERENE à la dose de 300 mg.

Sous l'effet du traitement on observe :

- une fonte des oedèmes
- une diminution de l'hépatomégalie
- une augmentation de la diurèse qui passe de 750 cc à 2300 et de la natriurèse
- le malade perd 3 kg

Parallèlement le rythme revient à la normale, la dyspnée diminue.

OBSERVATION N° 24

Monsieur V... Pierre, 73 ans, retraité, entre dans le service le 8 juin 1964, pour insuffisance cardiaque droite.

Il existe, outre une gibbosité très importante :

- une dyspnée d'effort considérable pour quelques marches
- une dyspnée de décubitus
- une toux ramenant une expectoration mousseuse.

Il n'y pas eu d'accident paroxystique nocturne.

L'examen note :

- des oedèmes bilatéraux et symétriques au niveau des deux jambes, blancs, mous, indolores prenant le godet
- une tachyarythmie complète à 110
- un bruit de galop droit
- une hépatomégalie douloureuse sans reflux hépato-jugulaire.

Les examens complémentaires confirment l'insuffisance ventriculaire droite : aucune étiologie n'est retrouvée à celle-ci si ce n'est , peut être, la déformation thoracique.

Le traitement est entrepris associant digitaline, neutraphylline papavérine phénobarbital et 300 mg de FURTERENE au régime désodé.

Malgré cette thérapeutique on n'observe aucune amélioration, le syndrome de rétention hydrosodée s'accentue et le malade quitte le service en très mauvais état, avec une urée à I, 5 g sur la demande de la famille.

OBSERVATION N° 25

Monsieur R... Samson, 68 ans, magasinier, entre dans le service le 23 mars 1964 pour insuffisance cardiaque globale.

Ce malade ancien hypertendu, athéromateux, a présenté en outre depuis 2 ans une claudication intermittente et quelques épisodes angineux.

A son entrée il présente :

- une dyspnée d'effort très importante
- une hépatalgie d'effort
- des crachats fréquents dont certains sont hémoptoïques.

L'examen objective :

- des oedèmes très importants des deux membres inférieurs moux, indolores, prenant le godet,
- une lame d'ascite,
- des râles crépitants dans les 2 champs pulmonaires
- une hépatomégalie douloureuse avec reflux hépato-jugulaire,

Par contre le rythme est régulier la tension artérielle à 12-7, il n'y a pas d'épanchement pleural.

Les examens complémentaires confirment l'insuffisance cardiaque et l'oedème pulmonaire subaigu.

Le traitement associe aux toni-cardiaques et au pindione, 300 mg de FURTERENE. Le régime est désodé.

Sous son effet, les oedèmes diminuent, le malade perd 3,5 kg.

A partir du 7e jour on associe au FURTERENE l'hydrochlorothiazide. On observe que peu de modifications par rapport au résultat précécemment obtenu.

OBSERVATION N° 26

Monsieur M... Maurice, 72 ans, retraité, entre dans le service le 4 mars 1964 pour insuffisance cardiaque.droite.

Ce malade présente un long passé pathologique :

- hypertension artérielle depuis l'âge de 60 ans avec chiffres à I9-11 et surtout
- insuffisance respiratoire chronique liée à un poumon scléro-emphysémateux avec nombreuses poussées aiguës hivernales.

Il existe lors de son admission :

- une dyspnée d'effort importante, permanente, confinant le malade au lit,
- une cyanose discrète
- une expectoration muqueuse banale

L'examen objective :

- une tension artérielle à I8-11
- une hépatomégalie dure, douloureuse , irrégulière, avec reflux hépato-jugulaire,
- des oedèmes malléolaires bilatéraux, blancs , mous, indolores prenant le godet.
- de gros râles bronchiques disséminés sans signe de foyer.

Le lendemain de son admission le malade présente un ictus hémiplégique avec aphasie qui régresse spontanément en 24 heures.

Les examens complémentaires confirment le déficit fonctionnaire respiratoire.

Le traitement associe aux toniques vasculaires et à l'antibiothérapie le FURTERENE à la dose de 300 mg. Le régime est désodé.

On observe alors une fonte des oedèmes, une augmentation légère de la natriurèse et de la diurèse.

Par contre le poids subit peu de modifications, l'hépatomégalie reste importante et ce foie irrégulier fait envisager une laparoscopie que le malade refuse.

OBSERVATION N° 27

Monsieur M... Emile, 57 ans, garagiste, entre dans le service le 6 avril 1964 pour insuffisance cardiaque droite.

Ce malade, ancien tuberculeux, grand insuffisant respiratoire, présente à son admission :

- une dyspnée permanente avec orthopnée
- une toux sèche surtout nocturne
- une cyanose des lèvres et des extrémités.

Il existe en outre :

- une hépatomégalie douloureuse avec reflux hépato-jugulaire
- des oedèmes discrets des membres inférieurs
- une tachyarythmie à 100 avec bruit de galop droit.

Les examens complémentaires confirment l'insuffisance ventriculaire droite et l'insuffisance respiratoire avec importante diminution du VEMS.

Le traitement entrepris dès le 8 avril associe : à des aérosols prémiser plus, la codéine, la digitaline et 300 mg de FURTERENE. Le régime est désodé.

Sous l'effet du traitement on observe :

- une chute de poids de 6 kg en 2 semaines
- une augmentation de la diurèse et de la natriurèse qui passe de 1,5 à 3,6 g/24 h.

La kaliémie ne subit pas de modification.

Parallèlement l'état général, s'améliore, la dyspnée diminue, les oedèmes disparaissent, l'hépatomégalie se résorbe, le coeur reste cependant rapide et irrégulier.

OBSERVATION N°28

Monsieur K... Pierre, 75 ans, retraité, entre dans le service le 28 avril I964 pour insuffisance cardiaque globale.

Ce malade déjà hospitalisé 3 fois dans le service a un long passé hypertensif avec quelques épisodes d'oedèmes pulmonaires.

Il existe lors de son admission :

- une dyspnée très importante, rendant les mouvements les plus simples impossibles,
- des oedèmes importants des deux membres inférieurs, blancs, mous, prenant le godet,
- une hépatomégalie douloureuse, sans reflux hépato-jugulaire.

Le coeur est lent (56), la tension artérielle à 20-12 ; il existe quelques râles diffus dans les 2 champs pulmonaires.

Les examens complémentaires confirment l'insuffisance cardiaque globale.

Le malade est mis au traitement associant le Caréna, le Népressol puis le Decaserpyl, enfin à partir du 7 mai le FURTERENE à la dose de 300 mg. Le régime est désodé.

Malgré ce traitement la diurèse ainsi que la natriurèse restent faibles, les oedèmes diminuent peu. De plus, il existe une albuminrie très importante et le FURTERENE est arrêté le 7e jour.

OBSERVATION N° 29

Monsieur D... Léon, 8I ans, retraité, entre dans le service le 24 mars I964 pour insuffisance cardiaque globale, installée au décours d'un épisode infectieux pulmonaire.

Il existe :

- une dyspnée importante,
- un certain degré de cyanose
- une toux ramenant une expectoration muqueuse

On note :

- l'existence d'oedèmes des membres inférieurs, blancs, mous, indolores, prenant le godet,
- une hépatomégalie douloureuse, peu importante sans reflux hépato-jugulaire,
- des râles bronchiques diffus sans signe de foyer.

Par ailleurs la tension artérielle est à I6-9, le rythme cardiaque régulier, l'état général bien conservé malgré un état subfébrile persistant.

Le traitement comprendra outre l'antibiothérapie, la digitaline, puis le FURTERENE à partir du 26 mars à la dose de 300 mg. Le régime est désodé.

Sous l'effet du traitement on observe :

- une amélioration considérable de la dyspnée
- la disparition des oedèmes
- la régression de l'hépatomégalie

Parallèlement le malade perd 3 kg en 8 jours, sa diurèse et sa natriurèse augmentent.

OBSERVATION N° 30

Monsieur B... André, 59 ans, maçon, entre dans le service le 3 juin 1964 pour oedème aigu du poumon survenant chez un sujet porteur d'une hypertension-artérielle et suivi en ville pour une insuffisance ventriculaire gauche.

Il existe lors de l'admission :

- une dyspnée très importante
- une cyanose majeure
- une expectoration mousseuse caractéristique par son abondance
- une oligurie

L'examen objective :

- des râles crépitants dans les 2 champs pulmonaires
- des oedèmes des membres inférieurs.

Par contre, il n'y a pas d'hépatomégalie et les bruits du coeur quoique rapides sont réguliers ; la tension artérielle est à 16-9.

Les examens complémentaires confirment l'oedème aigu du poumon, découvrent un épanchement pleural gauche. Il existe à l'ECG un bloc complet gauche.

D'autre part, le malade présente une anémie à 2.600.000 GR que l'on rattachera à des saignements hémorroïdaires.

Le traitement associé aux tonicardiaques les diurétiques et notamment le FURTERENE à partir du 4 juin.

L'évolution est très favorable. La diurèse augmente , le malade perd 4 kg. Parallèlement:

- les poumons se nettoient
- les oedèmes disparaissent
- la dyspnée devient nulle.

OBSERVATION N° 31

Monsieur S... Hippolyte, 63 ans, employé à l'E.D.F. entre dans le service le 27 mai 1964 pour insuffisance cardiaque globale.

Ce sujet, hypertendu de longue date, présente à son entrée dans le service :

- une dyspnée d'effort importante
- une dyspnée de décubitus
- une toux pénible empêchant le malade de dormir.

L'interrogatoire apprend l'existence de céphalées, d'épistaxis, de mouches volantes devant les yeux, de bourdonnements d'oreilles.

L'examen objective :

- la tension artérielle à 22-I3
- une tachyarythmie aux alentours de 140
- un oedème discret des membres inférieurs, blanc, prenant le godet, indolore.
- une hépatomégalie mesurant 14 cm sur la ligne mamelonnaire, régulière, avec reflux hépato-jugulaire.

Malgré la multiplication des examens complémentaires on ne trouve aucune étiologie à cette hypertension.

Le traitement symptomatique associe au régime sans sel, les tonicardiaques, la neutraphylline papavérine phénobarbital et le FURTERENE à la dose de 300 mg.

Sous l'effet du traitement on observe :

- une disparition complète des oedèmes et la dyspnée,
- la régression de l'hépatomégalie
- le poids passe de 87 à 82 kg en 14 jours, tandis que la diurèse augmente dans des proportions analogues

OBSERVATION N° 32

Madame P... Françoise, 70 ans, restauratrice, entre dans le service le 28 février 1964 pour insuffisance cardiaque globale.

Cette malade présente en outre un diabète discret et un degré certain d'imprégnation éthylique.

A l'examen on note :

- une dyspnée importante avec orthopnée et toux incessante,
- de gros oedèmes des membres inférieurs, durs, cyaniques,
- une hépatomégalie douloureuse atteignant 20 cm sur la ligne mamelonnaire, avec discret reflux hépato-jugulaire,
- une ascite modérée
- une hydrothorax droit

Il existe par ailleurs une tachyarythmie complète à 130 et un souffle systolique d'insuffisance mitrale.

Les examens complémentaires confirment la défaillance cardiaque globale.

Le traitement entrepris associe aux tonicardiaques et aux antibiotiques le FURTERENE seul du 4 au 10 mars puis associé à l'hydrochlorothiazide jusqu'au 17 mars. Le régime est diabétique désodé. Le malade reçoit en outre quotidiennement 25 unités d'insuline ordinaire.

Sous l'effet du traitement on observe une augmentation de la diurèse et de la natriurèse ; les oedèmes disparaissent, l'hydrothorax se résorbe.

OBSERVATION N° 33

Monsieur P... Nicolas, 67 ans, magasinier, entre dans le service le 9 juin 1964, pour insuffisance cardiaque globale.

C'est le 5e épisode de décompensation cardiaque survenant chez ce malade qui, outre une artérite bilatérale des membres inférieurs, a déjà présenté 3 oedèmes pulmonaires et un hydrothorax.

Il existe chez un malade pâle et cyanosé, en proie à une dyspnée importante :

- des oedèmes des membres inférieurs, blancs, mous, indolores, prenant le godet
- une hépatomégalie douloureuse

Par ailleurs, l'examen découvre un épanchement pleural droit et une tachyarthmie complète à 120.

Les examens complémentaires confirment l'insuffisance cardiaque globale.

Le traitement associe aux tonicardiaques et aux anticoagulants le FURTERENE à la dose de 300 mg, seul jusqu'au 14 juin puis associé à l'hydrochlorothiazide.

Malgré ce traitement on n'observe aucune élévation de la diurèse, Le syndrome de rétention hydrosodée s'accentue et le malade meurt le 25 juin I964.

OBSERVATION N° 34

Monsieur L... Raphaël, 67 ans, journaliste, entre dans le service le 26 mars I964 pour insuffisance cardiaque globale.

Ce malade déjà hospitalisé le mois précédent pour hypertension artérielle présente à son arrivée dans le service :

- une dyspnée importante
- une cyanose des lèvres et des extrémités

L'examen objective :

- des oedèmes des membres inférieurs, blancs, mous, indolores, gardant le godet,
- une hépatomégalie douloureuse.

Par ailleurs, la tension artérielle est à I5- 9, il existe une tachyarythmie à 120.

Le premier jour de son hospitalisation , le malade devait présenter une hémoptysie minime qui fut rattachée à une migration cruorique.

Le traitement comprend outre le régime désodé, les anticoagulants, la digitaline, et le FURTERENE à la dose de 300 mg.

Sous l'effet du traitement on observe :

- une augmentation de la diurèse et de la natriurèse
- les oedèmes fondent
- la dyspnée et l'hépatomégalie regressent.

OBSERVATION N° 35

Monsieur M... Marcel, 65 ans, retraité, entre dans le service le 22 juillet 1964 pour insuffisance cardiaque globale.

Ce sujet , déjà hospitalisé 8 fois dans le service présente d'une part une insuffisance cardiaque globale consécutive à une aortite syphilitique, d'autre part, une cirrhose éthylique en poussée ictérique.

Ce malade présente :

- une dyspnée importante,
- une toux persistante, nocturne, avec quelques hémoptysies

Il existe outre l'ictère généralisé avec selles décolorées et urines foncées :

- un oedème des membres inférieurs prenant le godet
- une hépatomégalie douloureuse mesurant I5 cm sur la ligne mamelonnaire sans reflux hépato-jugulaire.
- un épanchement pleural droit.

L'auscultation objective une tachyarythmie à 110 et un double souffle parasternal gauche.

Le traitement associe aux tonicardiaques, aux extraits héaptiques un régime désodé, le pronestyl et le FURTERENE à la dose de 300 mg.

Sous l'effet de la thérapeutique on observe la régularisation et le ralentissement du rythme.

La diurèse croit ainsi que la natriurèse ; le malade est très amélioré au point de vue fonctionnel ; il perd 6 kg en 8 jours.

L'évolution favorable est interrompue brusquement le Ier août par une embolie pulmonaire.

CONCLUSIONS

oOo

Le FURTERENE ou 2-4-7-triamino-6-(2 furyl) ptéridine est un nouveau produit diurétique dérivé de la 2-4-7-triamino-phényl-6-ptéridine.

Son activité diurétique a été mise en évidence expérimentalement chez l'animal. Son action s'exerce au niveau de la portion distale du tubule rénal et porte à la fois sur l'élimination hydrique et sodée en ne provoquant qu'une discrète rétention du potassium.

Les études toxicologiques ont montré que le FURTERENE avait une très faible toxicité aiguë, alors que sa toxicité chronique était pratiquement nulle.

Nous avons étudié l'action du produit dans 35 cas de rétention hydrosodée, se répartissant en 20 cas d'insuffisance cardiaque congestive, 14 cas de cirrhose en décompensation et 1 cas d'obésité spongieuse. Les résultats d'ensemble ont montré la réelle efficacité du produit puisque une action favorable fut retrouvée dans 85 % des cas d'insuffisance cardiaque et 70 % des cas de cirrhose avec une action tant sur la diurèse hydrique que sur la diurèse sodée.

En cas d'échec, nous avons constaté que le produit pouvait être potentialisé par adjonction d'un dérivé thiazique puisque cette association a entrainé un résultat favorable dans 3 cas sur 4.

Nous n'avons pas constaté au cours de notre étude, de désordres hydro-électrolytiques majeurs, notamment du métabolisme du potassium, ni d'autres signes d'intolérance.

Il apparaît donc que le FURTERENE peut prendre une place valable parmi les diurétiques dont nous disposons actuellement.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. A. DOMART

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

GUILLEMAM P. -

Modes d'action comparés des différents diurétiques.
Rev. Prat. 1964, XIV, 4059-4078.

GIRARD M. -

Rapport clinique sur le FURTERENE
Hôpital de la Croix Rousse - Lyon - 1963 -

NOUVEL G. -

Expertise pharmacologique et toxicologique du FURTERENE
Université de Dijon - 1963 -

GERARD A., GUERRIN F., CLAEYS C., LESCUT J. -

Etude des effets cliniques et biologiques d'un diurétique, le 2-4-7-triamino-6-phényl-ptéridine.
Thérapie I964, 3

CROSLEY A.P., RONQUILLO M.L., STRICKLAND W.H. and ALEXANDER F. -

Triamterène, a new natruretic agent. Preliminary observations in man.
Ann. Intern. Med. 1962, 56, 241-251

BABA W.I., TUDHOPE G.R., WILSON G.M. -

Triamterene, a new diuretic drug.
Brit. Med. Journ. I962, II, 756-764.

SHALDON S., RYDER J.A. -

Use of a pteridine diuretic (triamterene) in treatment of hepatic ascites.
Brit. Med. Journ. I962, II , 764-767.

TABLE DES MATIERES

Page

I - INTRODUCTION 1

II - ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL

1 - Etude de l'activité diurétique 7

2 - Mode d'action 8

3 - Pharmacologie générale 9

4 - Toxicité 9

III - ETUDE THERAPEUTIQUE CHEZ L'HOMME .....

I - Matériel d'étude 13

2 - Méthode d'étude 14

3 - Résultats :

A - Cliniquement :

a - Action sur la diurèse 15

b - Action sur le poids 18

c - Action sur les signes physiques 18

B - Biologiquement :

a - Action sur la natriurèse 21

b - Action sur la kaliurèse 24

c - Action sur le rapport Na/K urinaïre 24

d - Action sur la kaliémie 27

4 - Tolérance :

A - Tolérance rénale 27

B - Tolérance digestive 33

C - Tolérance cutanée 33

D - Tolérance hématologique 33

5 - Association FURTERENE-Hydrochlorothiazide 34

IV - OBSERVATIONS 35

V - CONCLUSIONS 73

VI - BIBLIOGRAPHIE 77

AGEMP